

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002年5月10日 (10.05.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/36168 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 47/38, 9/16 (74) 代理人: 浅村 皓, 外(ASAMURA, Kiyoshi et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/09691
- (22) 国際出願日: 2001年11月6日 (06.11.2001) (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2000-338243 2000年11月6日 (06.11.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭化成株式会社 (ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒530-8205 大阪府大阪市北区堂島浜一丁目2番6号 Osaka (JP).
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 五味俊一 (GOMI, Shun'ichi) [JP/JP]; 〒882-0036 宮崎県延岡市桜園町36番地 東旭アパート712号 Miyazaki (JP). 鎌田悦雄 (KAMADA, Etsuo) [JP/JP]; 〒882-0003 宮崎県延岡市稲葉崎町2-4 Miyazaki (JP). 平野勇二 (HIRANO, Yuuji) [JP/JP]; 〒882-0802 宮崎県延岡市野地町6丁目5168-15 Miyazaki (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CELLULOSIC PARTICLE FOR PHARMACEUTICAL PREPARATION

(54) 発明の名称: セルロース系製剤用粒子

(57) Abstract: Cellulosic particles for pharmaceutical preparation which comprise at least 10 wt.% crystal cellulose having an average degree of polymerization of 60 to 350 and have an apparent tap density of 0.60 to 0.95 g/mL, a degree of sphericity of 0.7 or higher, a shape factor of 1.10 to 1.50, and an average particle diameter of 10 to 400 μ m.

(57) 要約:

平均重合度が6.0～350である結晶セルロースを10%以上含有し、タッピング見掛け密度が0.60～0.95 g/mL、真球度が0.7以上、形状係数が1.10～1.50、及び平均粒径が10～400 μ mであるセルロース系製剤用粒子。

明 細 書

セルロース系製剤用粒子

5 技術分野

本発明は、製剤用途に用いられるセルロース系製剤用粒子、及びその製造法、使用法並びにそのセルロース系製剤用粒子を用いて製造される薬効成分含有顆粒に関するものである。

10 背景技術

薬効成分を含有する顆粒の調製方法は種々あるが、近年、粒子に薬効成分を積層させる方法が提唱されている。特に製剤機械の改良により比較的小さな粒子に多量の薬効成分を積層させることが可能となり、その結果、種々の薬効成分積層方法が提唱されている。

15 例えば、特開昭61-1614号公報には糖質系の核粒子に薬効成分を積層させる方法が開示されており、また、特開平7-173050号公報及び特開平4-283520号公報には球状核に薬物を積層させる方法が、特開2000-109426号公報には結晶セルロースに薬物を積層させる方法が開示されている。

しかしながら、特開昭61-1614号公報に開示される糖質系の核粒子は、
20 (1) 薬物の積層に適当な小さい粒径を有する核粒子を調製しにくい、
(2) この糖質系核粒子を使用し、水性の薬物懸濁液を用いて薬物を積層化する場合、核粒子の主成分である糖質が溶解し表面が粘着性となるため、核粒子同士の凝集が起こりやすい、
(3) 核粒子の強度が弱く流動化の過程で摩損し易いため、核粒子同士の凝集、
25 コーティング機の機壁への核粒子の付着が起こりやすく、収率の悪化につながる、

等の問題があった。

また、核として特開平7-173050号公報又は特開平4-283520号公報に開示される球状核を使用する場合、その球状核は、

- (1) 摩損し難く流動性は良好だが、重質なため薬物の積層に必要な流動性を確保するための給気風量を多く必要とし、流動化の過程で給気風量や核同士の衝突により積層した薬物が剥がれやすい、
- (2) 吸水能は優れているものの、その表面が平滑なため、水性の薬物懸濁液の噴霧速度を上げると、積層化の初期過程で凝集が起きやすい、
- (3) 強度が高すぎるため口腔内溶解錠等に応用する場合、服用時のざらつきを感じる、
- 等の問題があった。
- また、特開 2000-109426 号公報に開示される結晶セルロースを核として使用する場合、
- (1) 粒子のタッピング見掛け密度が低いため、薬物の積層化のために適切な風量の場合、コーティング機上部のバグフィルターに付着し、
- (2) 安息角が大きいと、コーティング機内の流動性が不良となり、
- (3) 摩損し易く均一な粒度分布の顆粒を得られない、
- 等から、薬物の積層が難しいという問題を有していた。

発明の開示

本発明者らはこうした現状に鑑み、製剤用途に使用する粒子の性質を鋭意検討した結果、本発明に到達したものである。

- 即ち、本発明は、
- (1) 平均重合度が 60～350 である結晶セルロースを 10% 以上含有し、タッピング見掛け密度が 0.60～0.95 g/mL、真球度が 0.7 以上、形状係数が 1.10～1.50、及び平均粒径が 10～400 μm であるセルロース系製剤用粒子、
- (2) セルロース質材料を平均重合度が 60～350 になるまで加水分解し、次いで平均粒子径が 15 μm 以下になるまで機械的に摩砕し、得られた結晶セルロースを含む分散液を調製し、該分散液を液滴の形態にした後、乾燥する工程を含む上記 (1) に記載のセルロース系製剤用粒子の製造法、及び、
- (3) 上記 (1) に記載の製剤用粒子の表面又は内部に薬物を含有することを特

徴とする球形顆粒、
である。

発明を実態するための最良の形態

- 5 本発明のセルロース系製剤用粒子は、平均重合度が60～350である結晶セルロース（以下結晶セルロースと略記する）を10%以上含有する。結晶セルロースを10%以上含有すると、粒子に適当な強度が付与され、薬物積層化の過程で摩損が少なくなる。粒子の強度及び摩損性の点から、結晶セルロース30%以上、好ましくは50%以上、更に好ましくは70%以上を含むセルロース系製剤
- 10 用粒子が好ましく、製剤処方簡略化の観点からは結晶セルロース100%が最も好ましい。結晶セルロースの含有量が10%未満では粒子の強度が低く、摩損性が高くなるため好ましくない。

- 用いる結晶セルロースは、平均重合度60～350である。リントー、パルプ、再生繊維等のセルロース質材料を酸加水分解、又はアルカリ加水分解、又はスチ
- 15 ームエクスプロージョン分解、又は前述の二種若しくは三種を組み合わせて加水分解し、あるいは前述の化学処理の前又は後に粉碎等の機械的処理を施すことによって得られる。

- 結晶セルロースの平均重合度が350を超えると、粒子の繊維性が現れ、磨砕されにくく、かつ、粒子の真球度が低くなるので好ましくない。平均重合度が6
- 20 0未満では、セルロース分子の絡み合いが少なくなるため、セルロース系製剤用粒子の硬さが不足するので好ましくない。好ましくは平均重合度は、100～270、さらに好ましくは120～200である。

- 結晶セルロース以外の成分としては、例えば、粒子中に、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニ
- 25 ルアルコール、ポリビニルピロリドン、マクロゴール等）、フィルムコーティング剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、エチルセルロース、エチルセルロース水分散液、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリ

- マーS、メタアクリル酸コポリマーLD、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、硬化油等)、界面活性剤(例えば、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリソルベート、ラウリル硫酸ナトリウム等)、賦形剤(例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、
5 コメデンプン、粉糖、乳糖、D-マンニトール、トレハロース、結晶セルロース・カルメロースナトリウム等)、崩壊剤(例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、部分アルファー化デンプン等)、無機物質(例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、酸化チタン等)、その他の添加
10 剤などの製剤に一般的に使用可能な成分が使用される。

- 本発明のセルロース系製剤用粒子は、タッピング見掛け密度が0.60~0.85 g/mLである。タッピング見掛け密度が0.60 g/mL未満の場合、粒子が軽質なため、積層化の過程で機器への投入量を少なくする必要があるのが好ましくない。また、薬物の積層に適切な風量では、コーティング機上部のバグフ
15 イルターに粒子が付着し、収率を悪化させるので好ましくない。一方、0.85 g/mLを超える場合、粒子が重質なため、薬物の積層に適切な粒子の流動化のための風量を大量に必要とし、大量の風量のために薬物が剥がれやすくなり、薬物積層化のバラツキにつながるの好ましくない。タッピング見掛け密度は好ましくは0.60~0.90 g/mL、さらに好ましくは0.60~0.85 g/
20 mL、特に好ましくは0.65~0.85 g/mLである。

本発明で使用されるセルロース系製剤用粒子は、真球度が0.70以上である。真球度が0.7未満の場合、薬物積層化後の顆粒の真球度が悪くなり、製品の美観上好ましくない。好ましくは真球度は0.75以上、さらに好ましくは0.80以上である。

- 25 本発明で使用されるセルロース系製剤用粒子は、形状係数が1.10~1.50である。形状係数が1.10未満の場合、粒子表面が平滑なため、水性の薬物懸濁液、結合液等が付着しにくいので好ましくない。また、噴霧速度を上げると、積層化の過程で凝集が起きやすいので好ましくない。一方、形状係数が1.50を超える場合、粒子の表面の凹凸が多過ぎて、薬物積層後の顆粒に凹凸が多いた

め美観が好ましくない。また、粒子が摩損し易くなるため、粒子の凝集につながり、顆粒の粒度分布が広く不均一になるので好ましくない。更に、凹凸の多い顆粒をコーティングする場合、薬物の溶出の制御が難しいため好ましくない。好ましくは形状係数は1.15～1.50、さらに好ましくは1.15～1.45である。

本発明で使用するセルロース系製剤用粒子は、平均粒子径10～400 μm である。平均粒径が10 μm 未満では、薬物の積層化が困難で粒子同士の凝集が起こりやすくなるので好ましくない。一方、平均粒径が400 μm を超えると積層化した顆粒の粒径が大きくなるため、ざらつきを感じやすく、服用性が悪化し、
10 顆粒含有錠等に応用する場合の含量バラツキにつながるため好ましくない。また、小さな粒径の顆粒が要求される用途においては、顆粒の粒径を大きくしないために薬物の積層する量が制限されてしまうため好ましくない。平均粒子径は、好ましくは40～400 μm 、より好ましくは50～400 μm 、さらに好ましくは50～300 μm 、特に好ましくは50～200 μm である。

15 本発明で使用するセルロース系製剤用粒子は、比表面積0.15～0.60 m^2/g であることが好ましい。比表面積が0.15 m^2/g 未満の場合は粒子の表面が平滑になり、水性の薬物懸濁液、結合液等が付着しにくいいため好ましくない。また、噴霧速度を上げると、積層化の過程で凝集が起きやすいため好ましくない。比表面積が0.60 m^2/g を超えると、粒子が摩損し易くなるため、
20 粒子の凝集につながり、顆粒の粒度分布が広く不均一になるので好ましくない。

本発明のセルロース系製剤用粒子は、水蒸気吸着量が1.50%以上であることが好ましい。水蒸気吸着量が1.50%未満の場合は、吸水性が不足するため、水性の薬物懸濁剤を噴霧した場合、あるいは水性結合液を用いて薬物を積層した場合に、粒子の凝集、機壁への付着が多くなるので好ましくない。

25 本発明で使用するセルロース系製剤用粒子は、荷重ピーク値が130～630 mNであることが好ましい。荷重ピーク値が130 mN未満の場合、粒子の強度が不足するため、積層化の過程で粒子が摩損し、あるいは割れて粒子の凝集につながり、顆粒の粒度分布が広く不均一になるので好ましくない。一方、荷重ピーク値が630 mNを超える場合、粒子の強度が高すぎるため、服用時のざらつ

きにつながるので好ましくない。

本発明で使用するセルロース系製剤用粒子は、安息角が41度以下であることが好ましい。安息角が41度を超えると流動性が悪くなるため、薬物積層化の過程で粒子の凝集につながるので好ましくない。安息角は、より好ましくは39
5 度以下、更に好ましくは37度以下、権利範囲に含めたい実施例2が範囲外となるので削除する。

本発明で使用するセルロース系製剤用粒子は、摩損度が小さいものが好ましい。摩損度が大きい場合、積層化の過程で粒子が摩損し、粒子の凝集につながり、顆粒の粒度分布が広く不均一になるため好ましくない。

10 本発明のセルロース系製剤用粒子の製造方法においては、以下に述べる、湿式磨砕、及び噴霧乾燥の工程を含むことが必要である。この二つの工程を含む製造方法を用いたときに、本願発明の所定の物性値を有するセルロース系製剤用粒子が得られる。特に、本願発明の比較的小さい平均粒子径と大きな形状係数を兼ね
15 備えたセルロース系製剤用粒子を他の手法により製造することは非常に困難である。

本願発明のセルロース系製剤用粒子は、例えば以下の方法により製造される。まず、リンター、パルプ、再生繊維等のセルロース質材料を酸加水分解、又は、アルカリ加水分解、又はスチームエキスプロージョン分解、又は前述の二種若しくは三種を組み合わせて加水分解し、重合度60～350とする。加水分解の前
20 に後述する機械的処理を施してもよい。得られた加水分解物を濾過、洗浄、又はデカンテーション等の方法でセルロースのみの分散液とした時の電気伝導度は300 μ S/cm以下であることが好ましい。電気伝導度が300 μ S/cmを超える場合は、加水分解の際に生じた不純物がセルロース系製剤用粒子に混入するため好ましくない。さらに好ましくは150 μ S/cm以下、特に好ましくは7
25 5 μ S/cm以下となるように精製し、ケーキ状物として、この後の湿式磨砕工程に供する。

湿式磨砕工程では、上記得られたケーキ状物を磨砕処理等の機械的処理により、又はケーキ状物を含む分散液とした後、磨砕処理等の機械的処理により、あるいは両者を組み合わせて、セルロース分散液中の結晶セルロースの粒子径を15

μm 以下とする。該粒子径が $15\mu\text{m}$ を超える場合は、セルロース系製剤用粒子のタッピング見掛密度が小さく、粒子強度が小さくなるので好ましくない。粒子径は、好ましくは $13\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは $10\mu\text{m}$ 以下である。

デカンテーション法等で精製を行う場合、セルロース分散液にそのまま機械的

5 処理を施してもよい。

また、セルロース分散液を一度乾燥して得られた結晶セルロース粒子を粉体のまま前述の方法で粉砕、又は磨砕処理した後、水を加えて所定の粒子径とし、又は水を加えて前述の方法により所定の粒子径まで磨砕処理をし、あるいは両者を組み合わせて、あるいは一度乾燥した結晶セルロースを粉砕又は磨砕処理したものと、加水分解後に湿式磨砕して粒子径を調製した結晶セルロースと組み合わせて、セルロース分散液としてもよい。

10

機械的処理としては公知の方法が利用できる。一例を挙げると、ケーキ状物の場合は、混合攪拌機（例えば、万能混合攪拌機等）、混練磨砕機（例えば、ライカイ機、ニーダー等）等を使用し、例えば固形分 $25\sim 80\%$ 、好ましくは $30\sim 60\%$ で粉砕する。分散液の場合は、混合分散機（例えば、ホモジナイザー、高圧ホモジナイザー等）、媒体磨砕機（例えば、湿式振動ミル、湿式遊星振動ミル、湿式ボールミル、湿式ロールミル、湿式ビーズミル、湿式ペイントシェーカー等）等を使用し、固形分 $1\sim 30\%$ で粉砕する。

15

得られた磨砕ケーキ状物又は磨砕セルロースを含む分散液は、セルロースのみの分散液として $1\sim 25\%$ 程度に希釈すると後述の乾燥工程で所望の粒子径に制御しやすい。セルロースのみの分散液の pH は $5\sim 8.5$ に調整する。

20

結晶セルロース以外の成分を含有させる場合は、該成分はセルロースの加水分解後のケーキ状物に混合してもよく、又は、上記の手法で得られたセルロース分散液に混合してもよい。

25 次いで、前述のセルロース分散液を、回転盤、二流対ノズル、圧力ノズル等を用いる噴霧乾燥により液滴の形態にした後、乾燥する。

噴霧乾燥に使用する機械及び噴霧化の方法は限定されないが、本発明のセルロース系製剤用粒子の特性を付与できる点で、回転盤を使用した噴霧乾燥法は好ましい態様である。回転盤を使用した場合の噴霧乾燥法における液の供給速度、液

の固形分、回転盤の直径、回転盤の速度、乾燥温度等は特に限定されないが、一例を挙げると、結晶セルロースを含む固形分1%以上の分散液を供給し、直径3～50cmの回転盤において、回転盤の速度500～30000r.p.m.で、液の供給速度、乾燥温度を調整し、所望の粒子径とする。

- 5 噴霧乾燥に供するセルロース分散液中の結晶セルロース固形分濃度は1～25%が好ましい。固形分濃度が1%未満の場合、粒子の凝集が不足するため、目的とする平均粒子径のセルロース系製剤用粒子を得ることが難しいので好ましくなく、また、乾燥効率の点からも好ましくない。一方、固形分濃度が25%を超えると、セルロース分散液の粘度が高くなるため、乾燥後に粗大粒子が発生しやすくなるので好ましくない。固形分濃度は、好ましくは3～20%、さらに好ましくは5～20%である。

乾燥後のセルロース系製剤用粒子の水分は10%以下が好ましい。さらに好ましくは7%以下、特に好ましくは5%以下である。

- 15 噴霧乾燥後、必要に応じて篩分、整粒し、平均粒子径を10～400 μ mの範囲とする。また、セルロース系製剤用粒子の性質上、その粒度分布は狭い方が好ましい。

- 20 本願発明のセルロース系製剤用粒子は、所定の粒子径まで磨砕した結晶セルロース粒子を含む分散液を、液滴を凝集させる方法で乾燥しているため、真球度が高く、タッピング見掛け密度が大きく、適度な形状係数を有し、粒度分布の調整が可能であり、適度な比表面積を有し、水蒸気吸着量が大きく、適度な粒子強度がある。

セルロース系製剤用粒子に薬物を積層させる方法は公知の方法を使用することができる。以下に薬物を積層させる方法を例示するが、本願発明の実施形態はこれに限定されるものではない。

- 25 その例としては、(1)セルロース系製剤用粒子を流動層造粒コーティング装置(又は転動流動型造粒コーティング装置、ワースターカラム付き流動層造粒コーティング装置、改良型ワースターカラム付き流動層造粒コーティング装置等)で流動させながら、結合剤液中に薬物を溶解又は懸濁させた液を噴霧する方法、(2)セルロース系製剤用粒子を遠心流動型コーティング装置中で転動させなが

- ら、結合剤液を連続的に噴霧し、同時に薬物粉末（必要に応じて賦形剤）を散布する方法、（３）セルロース系製剤用粒子を高速攪拌造粒装置にて転動させながら、粒子が吸収できる量の薬物と結合液を添加する方法、（４）薬物と結合液中にセルロース系製剤用粒子を浸漬する方法、等を挙げることができる。いずれの方法においても必要に応じて、乾燥し、合一した粒子を除去する等の操作を行う。

本発明で使用する薬物とは、人及び動物の疾病の治療、予防、診断に使用されるものである。

- 例としては、抗癲癇剤（アセチルフェネトライド、プリミドン等）、解熱鎮痛消炎剤（アセトアミノフェン、フェニルアセチルグリシンメチルアミド、ジクロフェナクナトリウム、オキシフェンブタゾン、スルピリン、イブプロフェン、ケトプロフェン、塩酸チノリジン、塩酸ベンジダミン、塩酸チアラミド、ピロキシカム等）、鎮暈剤（ジメンヒドリナート、塩酸ジフェニドール等）、精神神経用剤（塩酸クロルプロマジン、マレイン酸レボメプロマジン、マレイン酸ペラジン、ペルフェナジン、ジアゼパム、オキサゼパム等）、骨格筋弛緩剤（クロルゾキサゾン、カルバミン酸クロルフェネシン、クロルメザノン、塩酸エペリゾン等）、自律神経用剤（塩化ベタネコール、臭化ネオスチグミン、臭化ピリドスチグミン等）、鎮痙剤（臭化ブトロピウム、臭化ブチルスボコラミン、臭化プロパンテリン、塩酸パパベリン等）、抗パーキンソン剤（塩酸トリヘキシフェニジル等）、抗ヒスタミン剤（塩酸ジフェンヒドラミン、d 1-マレイン酸クロルフェニラミン、d-マレイン酸クロルフェニラミン、プロメタジン、メキタジン等）、強心剤（アミノフィリン、カフェイン、d 1-塩酸イソプロテレノール、塩酸エチレフリン等）、不整脈用剤（ジソピラミド等）、利尿剤（塩化カリウム、ヒドロクロチアジド、アセタゾラミド等）、血圧降下剤（臭化ヘキサメトニウム、塩酸ヒドララジン、塩酸プロプラノール、カプトプリル、メチルドパ等）、血管拡張剤（塩酸エタフェノン、塩酸カルボクロメン、四硝酸ペンタエリスリトール、ジピリダモール、クエン酸ニカメタート等）、動脈硬化用剤（レシチン等）、循環器官用剤（塩酸ニカルジピン、塩酸メクロフェノキサート、ピリジノールカルバメート、ホパンテン酸カルシウム、ペントキシフィリン等）、呼吸促進剤（塩酸ジメフリン等）、鎮咳去痰剤（臭化水素酸デキストロメトルファン、ノスカピン、

塩酸Ｌ－メチルシステイン、テオフィリン、塩酸エフェドリン等）、利胆剤（デヒドロコール酸等）、消化器官用剤（メトクロプラミド、ドンペリドン等）、ビタミン剤（フルスルチアミン、オクトチアミン、塩酸ピリドキシン、ニコチン酸、アスコルビン酸等）、抗生物質（エリスロマイシン、キタサマイシン、ジョサマイシン、テトラサイクリン等）、化学療法剤（イソニアジド、エチオナミド、ニトロフランチン、エノキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン等）等が挙げられる。本発明では、二種以上の薬物を同時又は順番に積層させてもよい。

薬物積層量は薬物の投与量によって決まる。なお、ここでいう薬物積層量とは、セルロース系製剤用粒子の表面に積層させる薬物の量を指す。敢えて例を示せば、
10 極微量で薬効が発現する薬物の場合は素顆粒の 0.01 重量％程度、薬効の発現に多量の薬物が必要な場合は 500 重量％程度の積層量である。

セルロース系製剤用粒子に薬物を積層させる場合、作業性を容易にするために、又は、その薬物が後加工工程ではがれぬように、又は、薬物の溶出速度を調製するために、又は、安定化させるために、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセル
15 ルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、マクロゴール等）、フィルムコーティング剤（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、エチルセル
20 ロース、エチルセルロース水分散液、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E、メタアクリル酸コポリマー L、メタアクリル酸コポリマー S、メタアクリル酸コポリマー LD、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS、硬化油等）、界面活性剤（例えば、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリソルベート、ラウリル硫酸ナトリウム等）、賦形剤（例えば、トウモロコシデンプン、コメデンプン、粉糖、乳糖、結晶セル
25 ロース、粉末セルロース、結晶セルロース・カルメロースナトリウム等）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、部分アルファー化デンプン等）、無機物質（例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、酸化チタン等）、その他の添加剤等を併用して薬物を積層させてもよい。

薬物の積層に使用する媒体は特に規定しないが、水、又は、エタノール等の医薬品で使用可能な有機溶媒を使用しても良く、溶媒中に薬物や結合剤等を懸濁させる、又は、溶解させた液を使用して積層させてもよい。

- 5 本発明のセルロース粒子に薬物を積層化した顆粒に、飲み易さの改善、外観の美化、防湿、防酸素、薬物の溶出速度調節（例えば、徐放性、腸溶性等）、薬物の苦味や臭いのマスキング等の目的で、水系や溶媒系のフィルムコーティングを施すことは好ましい態様の一つである。

- 10 フィルムコーティングに使用されるフィルムコーティング剤は公知のものを使用できる。一例を挙げると、水溶性（例えば、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル
15 ロース等）、徐放性（例えば、エチルセルロース、エチルセルロース水分散液、メタアクリル酸コポリマーS、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS、アクリル酸エチルメタクリル酸メチルコポリマー・エマルジョン等）、腸溶性（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピ
20 ルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーLD、メタアクリル酸コポリマーS等）等である。また、前述のコーティング剤単独、又は、二種類以上のコーティング剤の組合せや他の水溶性物質等を組み合わせて、苦味マスキング、臭いマスキング、防湿、防酸素等を目的としてコーティングを施す場合
25 もあるが、これに限定されるものではない。

- 前述のフィルムコーティング剤からなるフィルムを被覆する方法としては、公知の方法が使用できる。一例を挙げると、流動層造粒コーティング装置、ワースターカラム付き流動層造粒コーティング装置、改良型ワースターカラム付き流動層造粒コーティング装置、遠心流動型造粒コーティング装置、転動流動型造粒コーティング装置などである。
25

本発明の薬物の積層した顆粒、及び薬物を積層した顆粒に溶出速度の調節等の目的でフィルムコーティングを施したフィルムコーティング顆粒は、そのまま投薬されるか、又はカプセルに充填して使用されるか、又は他の薬剤と混合して使用されるか、又は他の賦形剤や薬物や薬物を含む顆粒やフィルムコーティングを

施した顆粒と混合後、打錠して顆粒含有錠とし、使用される。

これまでに説明していない、セルロース系製剤用粒子の物性の測定方法を以下にまとめて記す。

・結晶セルロースの重合度

- 5 第13改正日本薬局方結晶セルロースの確認試験(3)を用いた。

・磨砕粒子の粒子径 [μm]

- 乾燥前のセルロース水分散体を、適当な透過率を示す濃度に水で希釈し、1分間超音波分散させた後、攪拌しながら、相対屈折率1.2、取り込み回数10回の条件で、レーザー回折式粒度分布測定装置((株)堀場製作所製、LA-910型)で、体積基準の平均粒子径を測定した。

・pH

乾燥前のセルロース水分散液を25℃に調整し、ガラス電極式水素イオン濃度計((株)堀場製作所製、D-21型)で測定した。

・電気伝導度(IC) [$\mu\text{S}/\text{cm}$]

- 15 乾燥前のセルロース水分散液を25℃に調整し、電気伝導率測定装置((株)堀場製作所製、DS-21型)で測定した。

・セルロース系製剤用粒子のタッピング見掛け密度 [g/mL]

- 20 粒子30gを100mLのガラス製メスシリンダーに疎充填し、ゴム板を敷いた机の様な衝撃の低い台の上で、手でタッピングを行う。タッピングは数cmの高さから台に垂直に落とすようにして行い、粒子層の圧密が止まるまで行う。タッピング終了後、粒子層の容積を読みとり、30で除する。繰り返し数は3で、その平均値を取った。

・セルロース系製剤用粒子の真球度

- 25 デジタルマイクロスコープ((株)キーエンス製、VH-7000型、VH-501レンズ使用)を用いて撮影した画像を1360×1024ピクセル、TIFFファイル形式で保存し、画像処理解析ソフト((株)デジモ、Image Hyper II)を使用して、100個の粒子の短径と長径の比(短径/長径)の平均値をとった。

・セルロース系製剤用粒子の形状係数

デジタルマイクロスコープ（（株）キーエンス製、VH-7000型、VH-501レンズ使用）を用いて撮影した画像を1360×1024ピクセル、TIFFファイル形式で保存し、画像処理解析ソフトを使用して、100個の粒子の形状係数を測定し平均値をとった。形状係数は以下に示す式で求められ、凹凸のない球の場合は1であり、凹凸が多くなるに従って1より大きくなる。

$$\text{形状係数} = (\text{粒子の周囲長})^2 / (4\pi \times (\text{粒子の面積の和}))$$

・セルロース系製剤用粒子の平均径 [μm]

ロータップ式篩振盪機（（株）平工製作所製、シーブシェーカーA型）によりJIS標準篩（Z8801-1987）を用いて試料30gを15分間篩分することにより粒度分布を測定し、その累積50重量%の粒度を平均粒径として表す。繰返し数は3で、その平均値をとった。

なお、平均粒子径が38 μm 未満のセルロース系製剤用粒子の場合、粒子を水に分散後、前述の磨砕粒子の粒子径の測定方法に従って、平均粒子径を求めた。

・セルロース系製剤用粒子の比表面積

15 試料を105℃の送風定温乾燥器（（株）東洋製作所、FC-610型）で3時間乾燥後、ガスの流路を確保できる程度に測定用セルに投入し、流動式比表面積自動測定装置（（株）島津製作所製、フローソープ2300形）を使用して、セルを脱ガス部に取り付けマントルヒーター120℃で15分間脱ガスを行う。セル内壁に付着した水蒸気を除去後、窒素ガス／（窒素ガス+ヘリウムガス）＝
20 0.3の流量比で比表面積を測定する。繰返し数は3で、その平均値をとった。

・セルロース系製剤用粒子の水蒸気吸着量

試料を105℃の送風定温乾燥器で3時間乾燥後、動的蒸気吸着測定装置（Surface Measurement Systems Ltd. 製、DVS-1型）に約30mg入れ、25℃、窒素気流下、相対湿度を0%RHに設定し、粒子重量が十分平衡に達する（重量変動率0.02%以下）まで乾燥させる。その後相対湿度を5%RHに設定し、平衡に達する（重量変動率が0.02%以下）まで放置する。次いで、相対湿度を10%RHに設定し、平衡に達する（重量変動率が0.02%以下）まで放置する。この後同じように、15%RH、20%RH、25%RH、30%RH、35%RHまで、5%RHずつ湿度を変化させた時の、相対湿度30%R

Hの粒子重量と相対湿度0%RHの粒子重量の差を求める。この差の重量の相対湿度0%RHの粒子重量に対する割合(%)を水蒸気吸着量と定義する。繰り返し数は3で、その平均値をとった。

・セルロース系製剤用粒子の荷重ピーク値

- 5 顆粒強度測定装置(岡田精工(株)製、グラノ)を使用し、測定速度250 $\mu\text{m}/\text{秒}$ で測定し、変位と荷重の波形における傾きの変曲点を荷重ピーク値とする。測定粒子の粒子径の50%以下の変位において、顆粒強度測定装置の先端チップの最小移動ステップ(1 μm)の2倍以上の変位幅に渡って、荷重が変化しない又は下がった最初の点を変曲点とする。変曲点が検出できた100個の粒子
- 10 の平均値をとった。

・セルロース系製剤用粒子の安息角[度]

パウダーテスター(ホソカワミクロン製、PT-R型)を使用して測定する。繰り返し数は3で、その平均値をとった。

以下、実施例により本発明を詳細に説明する。

15 実施例1

- 市販KPパルプを細断し、10%塩酸水溶液中で105℃で30分間加水分解して得られた酸不溶性残渣を濾過、洗浄して固形分濃度約40%の結晶セルロースのケーキ状物を得た。このケーキ状物の重合度は153であり、表1に示す通り、このケーキ状物を磨砕して乾燥した粒子の重合度と同じであった。このケー
- 20 ク状物に万能混合攪拌機((株)三英製作所製、5DM-03-R型)で1時間磨砕処理を施した。この磨砕処理したケーキ状物に水を加え、ホモミキサー(特殊機化工業(株)製、T.K.ホモミキサーMARK2II型)で、固形分12.5重量%セルロース分散液とし、粒子径、pH、ICを調整後、約8cmの回転盤を用い、回転盤回転数約5000 r. p. m.、流量約6L/時、給気温度約
- 25 170℃、排気温度約85℃の条件で噴霧乾燥し、目開き177 μm の篩で粗粒子を除去し、目開き75 μm の篩で微粒子を篩過して除き、セルロース系製剤用粒子Aを得た。乾燥前のセルロース分散液中の磨砕粒子の粒子径及びセルロース系製剤用粒子Aの物性を表1に示す。

実施例2

- 実施例 1 の磨砕処理したケーキ状物に水を加え、ホモミキサーで固形分 15 重量%セルロース分散液とし、粒子径、pH、ICを調整後、実施例 1 の条件で噴霧乾燥し、目開き 212 μm の篩で粗粒子を除去し、目開き 75 μm の篩で微粒子を篩過して除き、セルロース系製剤用粒子 B を得た。乾燥前のセルロース分散液中の磨砕粒子の粒子径及びセルロース系製剤用粒子 B の物性を表 1 に示す。

実施例 3

- 実施例 1 の固形分約 40% のケーキ状物に水を加え、ホモミキサーで、固形分 10 重量%セルロース分散液とし、高圧破碎装置 (Microfluidics 社製、マイクロフルイダイザー M-610 型) で、120 MPa の条件で 3 回通過させ破碎処理を施し、粒子径、pH、ICを調整後、給気温度約 180 $^{\circ}\text{C}$ とした以外は実施例 1 の条件で噴霧乾燥し、目開き 75 μm の篩で粗粒子を除去し、目開き 45 μm の篩で微粒子を篩過して除き、セルロース系製剤用粒子 C を得た。乾燥前のセルロース分散液中の磨砕粒子の粒子径及びセルロース系製剤用粒子 C の物性を表 1 に示す。

15 実施例 4

- 実施例 1 の磨砕処理したケーキ状物に水を加え、ホモミキサーで、固形分 18 重量%セルロース分散液とし、粒子径、pH、ICを調整後、実施例 1 の条件で噴霧乾燥し、目開き 212 μm の篩で粗粒子を除去し、目開き 106 μm の篩で微粒子を篩過して除き、セルロース系製剤用粒子 D を得た。乾燥前のセルロース分散液中の磨砕粒子の粒子径及びセルロース系製剤用粒子 D の物性を表 1 に示す。

実施例 5

- 市販 DP パルプを細断し、10%塩酸水溶液中で 105 $^{\circ}\text{C}$ で 10 分間加水分解して得られた酸不溶性残渣を濾過、洗浄して固形分約 40% のケーキ状物を得た。このケーキ状物に万能混合攪拌機で 1 時間磨砕処理を施した。この磨砕処理したケーキ状物に水を加え、ホモミキサーで、固形分 15 重量%セルロース分散液とし、高圧破碎装置で、120 MPa の条件で 3 回通過させ破碎処理を施した後、粒子径、pH、ICを調整後、回転盤回転数 4000 r. p. m. とした以外は実施例 1 の条件で噴霧乾燥し、目開き 300 μm の篩で粗粒子を除去し、目開き 177 μm の篩で微粒子を篩過して除き、セルロース系製剤用粒子 E を得た。乾

乾燥前のセルロース分散液中の磨砕粒子の粒子径及びセルロース系製剤用粒子Eの物性を表1に示す。

実施例6

- 市販KPパルプを細断し、10%塩酸水溶液中で105℃で60分間加水分解
- 5 して得られた酸不溶性残渣を濾過、洗浄して固形分約40%のケーキ状物を得た。このケーキ状物に万能混合攪拌機で1時間磨砕処理を施した。この磨砕処理したケーキ状物に水を加え、ホモミキサーで、固形分13重量%セルロース分散液とし、高圧破碎装置で、120MPaの条件で3回通過させ破碎処理を施した後、
- 10 粒子径、pH、ICを調整後、実施例1の条件で噴霧乾燥し、目開き150 μ mの篩で粗粒子を除去し、目開き63 μ mの篩で微粒子を篩過して除き、セルロース系製剤用粒子Fを得た。乾燥前のセルロース分散液中の磨砕粒子の粒子径及びセルロース系製剤用粒子Fの物性を表1に示す。

実施例7

- 市販DPパルプを細断し、3%塩酸水溶液中で105℃で15分間加水分解し
- 15 て得られた酸不溶性残渣を濾過、洗浄して固形分約40%のケーキ状物を得た。このケーキ状物に万能混合攪拌機で1時間磨砕処理を施した。この磨砕処理したケーキ状物に水を加え、ホモミキサーで、固形分15重量%セルロース分散液とし、粒子径、pH、ICを調整後、実施例1の条件で噴霧乾燥し、目開き300 μ mの篩で粗粒子を除去し、目開き75 μ mの篩で微粒子を篩過して除き、セル
- 20 ロース系製剤用粒子Gを得た。乾燥前のセルロース分散液中の磨砕粒子の粒子径及びセルロース系製剤用粒子Gの物性を表2に示す。

実施例8

- 実施例7のケーキ状物を万能混合攪拌機で30分間磨砕処理を施した。この磨砕処理したケーキ状物に水を加えてホモミキサーで、固形分20重量%セルロース分散液とし、粒子径、pH、ICを調整後、流量を約6.5L/時、回転盤回
- 25 転数2000r.p.m.とした以外は実施例1の条件で噴霧乾燥し、目開き420 μ mの篩で粗粒子を除去し、目開き350 μ mの篩で微粒子を篩過して除き、セルロース系製剤用粒子Hを得た。乾燥前のセルロース分散液中の磨砕粒子の粒子径及びセルロース系製剤用粒子Hの物性を表2に示す。

実施例 9

実施例 1 の磨砕処理したケーキ状物に水を加えてホモミキサーで、固形分 14 重量%セルロース分散液とし、粒子径、pH、IC、調整後、この分散液 1000 g に対して、12 重量%乳糖水溶液 500 g の割合で混合し、実施例 1 の条件
5 で噴霧乾燥し、目開き 212 μm の篩で粗粒子を除去し、目開き 75 μm の篩で微粒子を篩過して除き、セルロース系製剤用粒子 I を得た。乳糖水溶液配合前のセルロース分散液中の磨砕粒子の粒子径及びセルロース系製剤用粒子 I の物性を表 2 に示す。

実施例 10

10 実施例 1 の磨砕処理したケーキ状物に水を加えてホモミキサーで、固形分 9 重量%セルロース分散液とし、粒子径、pH、IC を調整後、この分散液 1000 g に対して、9 重量%乳糖水溶液 1000 g の割合で混合し、給気温度を約 180 $^{\circ}\text{C}$ とした以外は実施例 1 の条件で噴霧乾燥し、目開き 150 μm の篩で粗粒子を除去し、目開き 63 μm の篩で微粒子を篩過して除き、セルロース系製剤用粒
15 子 J を得た。乳糖水溶液配合前のセルロース分散液中の磨砕粒子の粒子径及びセルロース系製剤用粒子 J の物性を表 2 に示す。

実施例 11

実施例 1 の磨砕処理したケーキ状物に水を加えてホモミキサーで、固形分 8 重量%セルロース分散液とし、粒子径、pH、IC を調整後、この分散液 500 g
20 に対して、17.1 重量%乳糖水溶液 900 g、3 重量%ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達（株）製、L タイプ）水溶液 200 g の割合で混合し、給気温度を約 180 $^{\circ}\text{C}$ とした以外は実施例 1 の条件で噴霧乾燥し、目開き 150 μm の篩で粗粒子を除去し、目開き 75 μm の篩で微粒子を篩過して除き、セルロース系製剤用粒子 K を得た。乳糖水溶液配合前のセルロース分散液中の磨砕粒子の
25 粒子径及びセルロース系製剤用粒子 K の物性を表 2 に示す。

実施例 12

実施例 1 の磨砕処理したケーキ状物に水を加えてホモミキサーで、固形分 14.7 重量%セルロース分散液とし、粒子径、pH、IC を調整後、この分散液 1000 g に対して、1.5 重量%ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達（株）

- 製、Lタイプ) 水溶液200gの割合で混合し、実施例1の条件で噴霧乾燥し、目開き300 μ mの篩で粗粒子を除去し、目開き150 μ mの篩で微粒子を篩過して除き、セルロース系製剤用粒子Lを得た。ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液配合前のセルロース分散液中の磨砕粒子の粒子径及びセルロース系製剤用粒子Lの物性を表2に示す。

実施例13

- 実施例1の固形分約40%のケーキ状物に万能混合機で90分間磨砕処理を施した。この磨砕処理したケーキ状物に水を加え、ホモミキサーで、固形分3重量%セルロース分散液とし、粒子径、pH、ICを調整後、実施例1と同様の回転盤を使用し、回転盤回転数約25000r.p.m.、流量約3L/時、給気温度約190℃、排気温度約85℃の条件で噴霧乾燥し、目開き38 μ mの篩で粗粒子を除去し、セルロース系製剤用粒子Mを得た。セルロース系製剤用粒子Lのタッピング前見掛け密度は0.62g/mLであった。セルロース分散液中の磨砕粒子の粒子径及び得られたセルロース系製剤用粒子Mの物性を表3に示す。

15 実施例14

- 実施例6のケーキ状物に万能混合攪拌機で1時間磨砕処理を施した。この磨砕処理したケーキ状物に水を加え、ホモミキサーで、固形分15重量パーセントセルロース分散液とし、高圧破碎装置で、120MPaの条件で3回通過させ破碎処理を施した後、粒子径、pH、ICを調整後、回転盤回転数を4000r.p.m.とした以外は実施例1の条件で噴霧乾燥し、目開き212 μ mの篩で粗粒子を除去し、目開き75 μ mの篩で微粒子を篩過して除き、セルロース系製剤用粒子Nを得た。セルロース系製剤用粒子Lのタッピング前見掛け密度は0.62g/mLであった。セルロース分散液中の磨砕粒子の粒子径及び得られたセルロース系製剤用粒子Nの物性を表3に示す。

25 実施例15

- 実施例1の磨砕処理したケーキ状物に水を加えてホモミキサーで、固形分10.0重量%セルロース分散液とし、粒子径、pH、ICを調整後、この分散液300gに対して、10.0重量%の乳糖水溶液200g、10.0重量%のとうもろこし澱粉分散液480g、5.0重量%のヒドロキシプロピルセルロース(日

- 本曹達（株）製、Lタイプ）40 gの割合で混合し、給気温度を180℃とした以外は、実施例1の条件で噴霧乾燥し、目開き150 μ mの篩で粗粒子を除去し、目開き75 μ mの篩で微粒子を篩過して除き、セルロース系粒子Oを得た。乳糖水溶液配合前のセルロース分散液中の磨砕粒子の粒子径及びセルロース系粒子Oの物性を表3に示す。

比較例1

- 実施例1の固形分約40%のケーキ状物に水を加え、ホモミキサーで、固形分15重量%セルロース分散液とし、粒子径、pH、ICを調整後、実施例1の条件で噴霧乾燥し、目開き212 μ mの篩で粗粒子を除去し、目開き45 μ mの篩で微粒子を篩過して除去し、粒子Pを得た。乾燥前のセルロース分散液中のセルロース粒子の粒子径及び粒子Pの物性を表3に示す。

比較例2

- 市販DPパルプを細断し、1%塩酸水溶液中で105℃で10分間加水分解して得られた酸不溶性残渣を濾過、洗浄して固形分約40%のケーキ状物を得た。このケーキ状物に万能混合攪拌機で10分間磨砕処理を施した。この磨砕処理したケーキ状物に水を加え、ホモミキサーで、固形分15重量%セルロース分散液とし、粒子径、pH、ICを調整後、実施例1の条件で噴霧乾燥し、目開き300 μ mの篩で粗粒子を除去し、目開き106 μ mの篩で微粒子を篩過して除去し、粒子Qを得た。乾燥前のセルロース分散液中の磨砕粒子の粒子径及び粒子Qの物性を表3に示す。

比較例3

- 比較例2のケーキ状物に万能混合攪拌機で1時間磨砕処理を施した。この磨砕処理したケーキ状物に水を加え、ホモミキサーで、固形分10重量%セルロース分散液とし、高圧破碎装置で、120 MPaの条件で3回通過させ破碎処理を行った後、粒子径、pH、ICを調整後、給気温度約180℃とした以外は実施例1の条件で噴霧乾燥し、目開き250 μ mの篩で粗粒子を除去し、目開き75 μ mの篩で微粒子を篩過し、粒子Rを得た。乾燥前のセルロース分散液中の磨砕粒子の粒子径及び粒子Rの物性を表3に示す。

比較例4

特開平7-173050号公報に開示される方法に従って、結晶セルロース1.5 kgを高速攪拌造粒機（（株）パウレック製、FM-VG-10型）に仕込み、水1.0 kgを加えて5分間練合した。得られた湿顆粒1 kgをマルメライザー（不二パウダル（株）製、Q-230型）へ移し、500 r. p. m. で、水を510 g/分の速度で噴霧しながら、10分間転動させ、球形化した。その後、40℃の熱風乾燥機（タバイエスペック（株）製、PV-211型）で一昼夜乾燥後、目開き150 μ mの篩で粗粒子を除去し、目開き75 μ mの篩で微粒子を篩過し、粒子Sを得た。得られた粒子Sの物性を表4に示す。

比較例5

- 10 比較例4と同様に粒子を調製し、目開き212 μ mの篩で粗粒子を除去し、目開き106 μ mの篩で微粒子を篩過し、粒子Tを得た。得られた粒子Tの物性を表4に示す。

比較例6

- 15 水の添加量を1.2 kgに増やす以外は比較例4と同様に調製し、目開き300 μ mの篩で粗粒子を除去し、目開き212 μ mの篩で微粒子を篩過し、粒子Uを得た。得られた粒子Uの物性を表4に示す。

比較例7

- 20 市販の結晶セルロース（FMC社製、アビセル（登録商標）、PH-200）を目開き45 μ mで篩過し、微粒子を取り除き、粒子Vを得た。この粒子Vの物性を表4に示す。

比較例8

- 25 レーヨンくず糸を細断し、10%の塩酸水溶液中で100℃で40分間加水分解して得られた酸不溶性残渣を温水でデカンテーション法により洗浄した後、固形分濃度10重量%のセルロース分散液とし、粒子径、pH、ICを調整後、給気温度を180℃とした以外は実施例1の条件で噴霧乾燥し、目開き75 μ mの篩で粗粒子を除去し、目開き45 μ mの篩で微粒子を篩過し、粒子Wを得た。乾燥前のセルロース分散液中の磨砕粒子の粒子径及び粒子Wの物性を表4に示す。

比較例8

市販の糖質系球形顆粒（フロイント産業製、ノンパレル（登録商標）、NP-

101「32-42」（精製白糖：コーンスターチ＝7：3）を目開き420 μm で篩過し、粗粒子を取り除き、粒子Xを得た。この粒子Xの物性を表4に示す。

実施例16

- 5 実施例1で得られたセルロース系製剤用粒子A1.0kgに対し、転動流動型造粒コーティング装置（（株）パウレック製、「マルチプレックス」MP-01型）を用いて、回転板回転数：450 r. p. m.、タンジェンシャルボトムスプレーを使用し、スプレーエア圧：0.16MPa、スプレーエア流量：40L/分、保護エア圧力：0.20MPa、給気温度：室温（ヒーターなし）、
- 10 排気温度：室温、風量：40m³/時で20分間流動させた。粒子の流動性、粉化、バッグフィルター付着の結果を表5に示す。

実施例17

実施例2の粒子Bを実施例16の条件で20分間流動させた。粒子の流動性、粉化、バッグフィルター付着の結果を表5に示す。

15 比較例10

比較例1の粒子Pを実施例14の条件で20分間流動させた。粒子の流動性、粉化、バッグフィルター付着の結果を表5に示す。

比較例11

- 比較例7の粒子Vを実施例16の条件で20分間流動させた。粒子の流動性、
- 20 粉化、バッグフィルター付着の結果を表5に示す。

実施例18

実施例8で得られたセルロース系製剤用粒子H1.0kgに対し、風量を50m³/時とした以外は実施例16の条件で10分間流動させた。粒子の流動性、粉化、バッグフィルター付着の結果を表6に示す。

25 比較例12

比較例9の粒子Xを実施例18の条件で10分間流動させた。粒子の流動性、粉化、バッグフィルター付着の結果を表6に示す。

実施例19

実施例3のセルロース系製剤用粒子C1.0kgに対し、MP-01型で改良

- 型ワースターカラムを用いて、スプレーエア圧：0.16MPa、スプレーエア流量：40L/分、サイドエア圧力：0.20MPa、サイドエア吐出時間：0.2秒、サイドエア停止時間：3.0秒、給気温度：室温（ヒーターなし）、排気温度：室温、風量：30m³/時で20分間流動させた。粒子の流動性、粉化、バッグフィルター付着の結果を表7に示す。

比較例13

比較例8の粒子W1.0kgに対し、実施例19の条件で20分間流動させた。粒子の流動性、粉化、バッグフィルター付着の結果を表7に示す。

実施例20

- 10 実施例13のセルロース系製剤用粒子M1.0kgに対し、実施例19の条件で20分間流動させた。粒子の流動性、粉化、バッグフィルター付着の結果を表8に示す。

比較例14

- 15 比較例1の粒子Pを目開き38μmの篩で篩過して留分を取り除いた1.0kgに対し、実施例20の条件で20分間流動させた。粒子の流動性、粉化、バッグフィルター付着の結果を表8に示す。

実施例21

- 20 実施例1で得られたセルロース系製剤用粒子A0.5kgに対して、MP-01型を用いて、回転板回転数：450r.p.m.、タンジェンシャルボトムスプレーを使用し、スプレーエア圧：0.16MPa、スプレーエア流量：40L/分、保護エア圧：0.20MPa、給気温度：75℃、排気温度：35℃、風量：30m³/時、カフェイン3部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達（株）製、Lタイプ）2部、水95部の薬物積層液を5.5g/分の割合で噴霧し、セルロース系製剤用粒子に対してカフェインが2重量%までカフェインを積層させた。得られた顆粒は目開き177μmの篩で篩過し、留分を粗大粒子として顆粒に占める割合を計算したところ、表9に示す通り、凝集が殆どなく薬物が積層できたことを確認した。

比較例15

比較例4の粒子S0.5kgに対して、実施例21の条件でカフェインを積層

させた。表9に示す通り、実施例1のセルロース系製剤用粒子Aに比較して、凝集が発生しやすいことがわかった。

比較例16

比較例7の粒子Vを目開き177 μ mの篩で篩過して粗粒子を除き、目開75 μ mの篩で微粒子を除去した0.5kgに対して、MP-01型を用いて、回転板回転数：280r.p.m.、タンジェンシャルボトムスプレーを使用し、スプレーエア圧：0.13MPa、スプレーエア流量：30L/分、保護エア圧：0.10MPa、給気温度：75℃、排気温度：36℃、風量：30m³/時、実施例21と同様の薬物積層液を4.5g/分の割合で噴霧し、粒子に対してカフェインが2重量%までカフェインを積層させた。表9に示す通り、実施例1のセルロース系製剤用粒子Aに比較して、凝集が発生しやすいことがわかった。

実施例22

実施例2のセルロース系粒子B0.5kgに対して、実施例21の条件でセルロース系粒子に対してカフェインが2重量%までカフェインを積層させた。得られた顆粒は目開き212 μ mの篩で篩過し、留分を粗大粒子として顆粒に占める割合を計算したところ、表10に示す通り、凝集が殆どなく薬物が積層できたことを確認した。

比較例17

比較例5の粒子T0.5kgに対して、実施例22の条件で粒子に対してカフェインが2重量%までカフェインを積層させた。表10に示す通り、実施例2のセルロース系製剤用粒子Bに比較して、凝集が発生しやすいことがわかった。

実施例23

実施例1で得られたセルロース系製剤用粒子A0.8kgに対して、MP-01型を用いて、回転板回転数：450r.p.m.、タンジェンシャルボトムスプレーを使用し、スプレーエア圧：0.20MPa、スプレーエア流量：40L/分、保護エア圧：0.20MPa、給気温度：80℃、排気温度：37℃、風量：30m³/時、カフェイン4部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達（株）製、SLタイプ）5部、水91部の薬物積層液を5.5g/分の割合で噴霧し、粒子に対してカフェインが2重量%までカフェインを積層させた。表10に示す通り、実施例2のセルロース系製剤用粒子Bに比較して、凝集が発生しやすいことがわかった。

合で噴霧し、セルロース系製剤用粒子に対してカフェインが10重量%までカフェインを積層させた。得られた顆粒は目開き212 μ mの篩で篩過し、留分を粗大粒子として顆粒に占める割合を計算したところ、表11に示す通り、凝集少なく薬物が積層できたことを確認した。

5 比較例18

比較例4の粒子S0.8kgに対して、実施例23の条件でカフェインを積層させた。表11に示す通り、実施例1のセルロース系製剤用粒子Aに比較して、凝集が発生しやすいことがわかった。

実施例24

- 10 実施例2のセルロース系粒子B0.8kgに対して、実施例23の条件でセルロース系粒子に対してカフェインが10重量%までカフェインを積層させた。得られた顆粒は目開き250 μ mの篩で篩過し、留分を粗大粒子として顆粒に占める割合を計算したところ、表12に示す通り、凝集が殆どなく薬物が積層できたことを確認した。

15 比較例19

比較例5の粒子T0.8kgに対して、実施例23の条件で粒子に対してカフェインが10重量%までカフェインを積層させた。表12に示す通り、実施例2のセルロース系製剤用粒子Bに比較して、凝集が発生しやすいことがわかった。

実施例25

- 20 実施例7で得られたセルロース系製剤用粒子Gを目開き212 μ mの篩で微粒子を篩過して除いた1.0kgに対して、MP-01型を用いて、回転板回転数：450 r. p. m.、タンジェンシャルボトムスプレーを使用し、スプレーエア圧：0.20MPa、スプレーエア流量：40L/分、保護エア圧：0.20MPa、給気温度：80℃、排気温度：36℃、風量：40m³/時、
- 25 カフェイン4部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達（株）製、SLタイプ）5部、水91部の薬物積層液を9.0g/分の割合で噴霧し、セルロース系製剤用粒子に対してカフェインが10重量%までカフェインを積層させた。得られた顆粒は目開き350 μ mの篩で篩過し、留分を粗大粒子として顆粒に占める割合を計算したところ、表13に示す通り、凝集少なく薬物が積層できたことを

確認した。

比較例 2 0

比較例 6 の粒子 U 1. 0 k g に対し、実施例 2 5 の条件でカフェインを積層させた。表 1 3 に示す通り、実施例 7 のセルロース系製剤用粒子 G に比較して、凝集が発生しやすいことがわかった。

実施例 2 6

実施例 1 3 で得られたセルロース系製剤用粒子 M 0. 8 k g に対して、MP-0 1 型で改良型ワースターカラムを用いて、スプレーエアー圧：0. 2 0 M P a、スプレーエアー流量：4 0 L / 分、サイドエアー圧力：0. 2 0 M P a、サイドエアー吐出時間：0. 2 秒、サイドエアー停止時間：3. 0 秒、給気温度：7 5 °C、排気温度：3 7 °C、風量：3 5 m³ / 時、リボフラビン 1 0 部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達（株）製、S L タイプ）2 部、水 8 8 部の薬物積層液を 5. 0 g / 分の割合で噴霧し、セルロース系製剤用粒子に対してリボフラビンが 2 重量% までリボフラビンを積層させた。得られた顆粒は目開き 3 8 μ m の篩で篩過し、留分を粗大粒子として顆粒に占める割合を計算したところ、表 1 4 に示す通り、凝集少なく薬物が積層できたことを確認した。

比較例 2 1

比較例 1 の粒子 P を目開き 3 8 μ m の篩で篩過して留分を取り除いた 0. 8 k g に対して、MP-0 1 型で改良型ワースターカラムを用いて、スプレーエアー圧：0. 1 6 M P a、スプレーエアー流量：3 0 L / 分、サイドエアー圧力：0. 1 8 M P a とした他は実施例 2 1 の条件でリボフラビンを積層させた。表 1 4 に示す通り、実施例 1 3 のセルロース系製剤用粒子 M に比較して、凝集が発生しやすいことがわかった。

実施例 2 7

実施例 2 1 の条件で薬物の積層を 2 回実施し、得られた顆粒を目開き 1 7 7 μ m の篩で篩過して留分を除いた 0. 7 k g にエチルセルロース水分散液 3 8. 1 部、トリアセチン 2. 9 部、D-マンニトール 5. 7 部、水 5 3. 3 部の割合（固形分の重量比 / エチルセルロース水分散液：トリアセチン：D-マンニトール = 1. 0 : 0. 2 5 : 0. 5 0）の処方、MP-0 1 型を用いて、回転板回

- 転数：450 r. p. m.、タンジェンシャルボトムスプレーを使用し、スプレーエア圧：0.18 MPa、スプレーエア流量：40 L/分、保護エア圧：0.20 MPa、給気温度：70℃、排気温度：36℃、風量：40 m³/時、被覆液供給速度：7 g/分の条件で、顆粒に対して、被覆液の固形分として、25.0重量%の量までコーティングした。得られたコーティング顆粒を目開き212 μmの篩で篩過し、留分を粗大粒子としてコーティング顆粒に占める割合を計算したところ、表15に示す通り、凝集の少ないコーティング顆粒が得られた。この顆粒を熱風乾燥機で80℃、1時間加熱成膜処理した後、パネラー10人による苦味の官能試験を実施したところ、表15に示す通り、30秒経過後も苦味を感じず、苦味のマスキングが出来ていることが確認された。

比較例22

- 比較例16の条件で薬物の積層を2回実施し、得られた顆粒を目開き177 μmの篩で篩過して留分を除き、目開き75 μmの篩で粉化した微粉粒子を除去した顆粒0.7 kgに対して、実施例18と同じコーティング液処方、MP-01型を用いて、回転板回転数：320 r. p. m.、タンジェンシャルボトムスプレーを使用し、スプレーエア圧：0.13 MPa、スプレーエア流量：30 L/分、保護エア圧：0.10 MPa、給気温度：70℃、排気温度：37℃、風量：40 m³/時、被覆液供給速度：6 g/分の条件で、顆粒に対して、被覆液の固形分として、25.0重量%の量までコーティングした。得られたコーティング顆粒を目開き212 μm以上の篩で留分を除き、目開き75 μmの篩で粉化した微粉粒子を除去した時の粗大粒子の割合は、表15に示す通り、実施例27の顆粒に比較して、凝集が発生しやすいことがわかった。更に、実施例27と同様に加熱成膜処理を行った。得られたコーティング顆粒を実施例27と同様に官能検査をしたところ、表15に示す通り、30秒経過せずに苦味を感じ、苦味のマスキングが出来ていないことが確認された。

実施例28

実施例27で得られたコーティング顆粒50部、D-マンニトール17部、結晶セルロース（旭化成（株）製、セオラスKG-802）30部、クロスカルメロースナトリウム3部をポリ袋中で3分間混合した後、試料0.5 gを、臼に入

れ、底面積が 1 cm^2 の平面杵で、圧縮機（アイコーエンジニアリング（株）製、TESTSTAND MODEL-1321DW-CREEP）を用いて、圧縮速度： 1 cm/分 で圧力が 10 MPa になるまで圧縮し、顆粒含有錠を調製した。得られた錠剤をパネラー10人による苦味の官能試験を実施したところ、口溶けは良好で、30秒経過後も殆ど苦味を感じず、苦味のマスキングが出来ていることが確認された。

比較例 23

比較例 22 で得られたコーティング顆粒50部とした以外は、実施例 28 と同様に顆粒含有錠を調製した。得られた錠剤を実施例 28 と同様に官能検査したところ、口溶けは良好だが、服用後直ぐに苦味を感じ、苦味のマスキングが出来ていないことが確認された。

実施例 29

実施例 1 で得られたセルロース系製剤用粒子A1.0 kg に対して、MP-01型を用いて、回転板回転数： 450 r. p. m. 、タンジェンシャルボトムスプレーを使用し、スプレーエアー圧： 0.16 MPa 、スプレーエアー流量： 40 L/分 、保護エアー圧： 0.20 MPa 、給気温度： 75°C 、排気温度： 35°C 、リボフラビン10部、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達（株）製、SLタイプ）2部、水88部の薬物積層液を 5.0 g/分 の割合で噴霧し、セルロース系製剤用粒子に対してリボフラビンが2重量%までリボフラビンを積層させた。得られた顆粒は目開き $177\text{ }\mu\text{m}$ の篩で篩過して留分を除いた。次に、得られた顆粒を 0.7 kg にエチルセルロース水分散液38.1部、クエン酸トリエチル2.9部、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（信越化学工業（株）製、TC-5E）1.4部、水59.6部の割合（固形分の重量比／エチルセルロース水分散液：クエン酸トリエチル：TC-5E= $1.0:0.25:0.12$ ）の処方で、MP-01型を用いて、回転板回転数： 450 r. p. m. 、タンジェンシャルボトムスプレーを使用し、スプレーエアー圧： 0.18 MPa 、スプレーエアー流量： 40 L/分 、保護エアー圧： 0.20 MPa 、給気温度： 70°C 、排気温度： 36°C 、風量： $40\text{ m}^3/\text{時}$ 、被覆液供給速度： 7 g/分 の条件で、顆粒に対して、被覆液の固形分として、20.0重量%の量までコー

ティングした。得られたコーティング顆粒を目開き $212\ \mu\text{m}$ の篩で篩過して粗大粒子を取り除き、熱風乾燥機で 80°C 、1 時間加熱成膜処理した後、第 13 改正日本薬局方溶出試験法第二法（試験液；第 13 改正日本薬局方一般試験法崩壊試験法の第 1 液 $900\ \text{ml}$ 、パドル回転数； $100\ \text{r. p. m.}$ 、日本分光

5 （株）製自動溶出試験機 DT-610 型）で試験を行い、吸光度測定法で 4 時間後のリボフラビン溶出率を測定したところ、3 回の平均値； 39% であった。

比較例 24

比較例 7 の粒子 V を目開き $177\ \mu\text{m}$ の篩で篩過して粗粒子を除き、目開 $75\ \mu\text{m}$ の篩で微粒子を除去した $1.0\ \text{kg}$ に対して、MP-01 型を用いて、回転

10 板回転数： $280\ \text{r. p. m.}$ 、タンジェンシャルボトムスプレーを使用し、スプレーエア圧： $0.13\ \text{MPa}$ 、スプレーエア流量： $30\ \text{L/分}$ 、保護エア圧： $0.10\ \text{MPa}$ 、給気温度： 75°C 、排気温度： 36°C 、風量： $30\ \text{m}^3/\text{時}$ の条件で、実施例 24 と同じ薬物積層液を $5\ \text{g/分}$ の割合で噴霧し、セルロース系製剤用粒子に対して 2 重量% までリボフラビンを積層させた。次に、得ら

15 れた顆粒を目開き $177\ \mu\text{m}$ の篩で篩過して留分を除き、目開き $75\ \mu\text{m}$ の篩で粉化した微粉粒子を除去した顆粒 $0.7\ \text{kg}$ に対して、実施例 29 と同じコーティング液処方で、MP-01 型を用いて、回転板回転数： $320\ \text{r. p. m.}$ 、タンジェンシャルボトムスプレーを使用し、スプレーエア圧： $0.13\ \text{MPa}$ 、スプレーエア流量： $30\ \text{L/分}$ 、保護エア圧： $0.10\ \text{MPa}$ 、給気

20 温度： 70°C 、排気温度： 37°C 、風量： $40\ \text{m}^3/\text{時}$ 、被覆液供給速度： $5.5\ \text{g/分}$ の条件で、顆粒に対して、被覆液の固形分として、 20.0 重量% の量までコーティングした。得られたコーティング顆粒を目開き $212\ \mu\text{m}$ の篩で篩過して粗大粒子を取り除き、目開き $75\ \mu\text{m}$ の篩で粉化した微粉粒子を除去した後、実施例 24 と同様に加熱成膜処理後、溶出試験を実施したところ、4 時間後

25 のリボフラビン溶出率（3 回の平均値）は 82% であり、実施例 29 のコーティング顆粒と比較して同一コーティング量で溶出が抑えられないことがわかった。

表 1

	実施例 1 A	実施例 2 B	実施例 3 C	実施例 4 D	実施例 5 E	実施例 6 F
結晶セルロースの重合度	1 5 3	1 5 3	1 5 3	1 5 3	2 4 5	1 3 5
セルロース分散液中の 粒子径 [μm]	7	7	7	7	9	5
セルロース分散液中の pH	7. 0	7. 1	6. 9	7. 2	6. 8	7. 3
セルロース分散液中の I C [$\mu\text{S}/\text{cm}$]	6 1	6 0	6 5	6 7	5 8	6 3
水分 [%]	3. 4	3. 2	3. 9	3. 0	3. 3	3. 6
真球度	0.85	0.85	0.87	0.81	0.78	0.89
タッピング見掛け 密度 [g/mL]	0.78	0.77	0.80	0.74	0.75	0.83
安息角 [度]	3 2	3 2	3 6	3 1	3 6	3 0
形状係数	1.28	1.30	1.26	1.32	1.29	1.22
平均粒径 [μm]	9 3	9 9	5 5	1 6 1	2 3 5	8 5
荷重ピーク値 [mN]	363	399	258	453	312	320
比表面積 [m^2/g]	0.26	0.26	0.28	0.25	0.25	0.27
水蒸気吸着量 [%]	2.54	2.53	2.73	2.45	2.39	2.67

表 2

	実施例 7 G	実施例 8 H	実施例 9 I	実施例 10 J	実施例 11 K	実施例 12 L
結晶セルロースの重合度	270	270	153	153	153	153
セルロース分散液中の 粒子径 [μm]	12	14	7	7	7	7
セルロース分散液中の pH	6.5	6.4	6.9	7.0	6.8	7.0
セルロース分散液中の IC [$\mu\text{S}/\text{cm}$]	55	57	66	64	60	68
水分 [%]	3.5	3.4	3.8	3.8	3.5	2.9
真球度	0.72	0.77	0.83	0.85	0.83	0.80
タッピング見掛け密度 [g/mL]	0.68	0.64	0.79	0.80	0.77	0.73
安息角 [度]	38	37	31	33	34	31
形状係数	1.40	1.42	1.25	1.21	1.46	1.36
平均粒径 [μm]	180	372	110	95	103	223
荷重ピーク値 [mN]	169	193	334	230	205	583
比表面積 [m^2/g]	0.20	0.19	0.37	0.53	0.58	0.37
水蒸気吸着量 [%]	1.95	1.72	2.50	2.50	2.42	2.39

表 3

	実施例 1 3 M	実施例 1 4 N	実施例 1 5 O	比較例 1 P	比較例 2 Q	比較例 3 R
結晶セルロースの重合度	1 5 3	1 3 5	1 5 3	1 5 3	4 0 0	4 0 0
セルロース分散液中の 粒子径 [μm]	6	5	7	1 7	2 5	1 3
セルロース分散液中の pH	7. 3	7. 1	7. 1	7. 1	7. 5	7. 4
セルロース分散液中の IC [$\mu\text{S}/\text{cm}$]	6 5	6 4	6 6	6 7	7 1	6 9
水分 [%]	3. 4	3. 8	3. 6	3. 4	3. 2	3. 8
真球度	0.78	0.84	0.82	0.83	0.65	0.71
タッピング見掛け 密度 [g/mL]	0.79	0.90	0.75	0.52	0.30	0.45
安息角 [度]	4 0	3 4	3 6	3 9	5 5	4 6
形状係数	1.11	1.28	1.36	1.46	1.59	1.55
平均粒径 [μm]	2 5	1 2 3	1 0 7	1 2 8	2 2 2	1 6 5
荷重ピーク値 [mN]	50未満	465	172	111	95	125
比表面積 [m^2/g]	0.30	0.28	0.49	0.69	0.75	0.62
水蒸気吸着量 [%]	2.18	2.41	2.21	2.86	0.73	2.56

表 4

	比較例 4 S	比較例 5 T	比較例 6 U	比較例 7 V	比較例 8 W	比較例 9 X
結晶セルロースの重合度	2 4 0	2 4 0	2 4 0	2 4 2	5 5	—
セルロース分散液中の 粒子径 [μm]	—	—	—	—	3	—
セルロース分散液中の pH	—	—	—	—	7. 5	—
セルロース分散液中の IC [$\mu\text{S}/\text{cm}$]	—	—	—	—	7 4	—
水分 [%]	2. 2	2. 3	2. 4	4. 2	3. 1	2. 7
真球度	0.90	0.90	0.91	0.75	0.86	0.91
タッピング見掛け 密度 [g/mL]	0.88	0.89	0.93	0.41	0.74	0.78
安息角 [度]	2 8	2 7	2 7	4 1	3 9	3 2
形状係数	1.07	1.07	1.08	1.53	1.35	1.51
平均粒径 [μm]	1 3 6	1 6 5	2 4 5	1 5 3	5 9	3 7 8
荷重ピーク値 [mN]	667	724	1520	80	88	121
比表面積 [m^2/g]	0.10	0.10	0.10	1.07	0.83	0.38
水蒸気吸着量 [%]	0.87	1.84	0.60	2.76	1.89	1.31

表 5

	実施例 1 6	実施例 1 7	比較例 1 0	比較例 1 1
核粒子	A	B	P	S
流動性	良好	良好	良好	良好
粒子の粉化	少ない	少ない	激しい	激しい
バッグフィルター 付着	少ない	少ない	多い	多い

表 6

	実施例 1 8	比較例 1 2
核粒子	H	X
流動性	良好	良好
粒子の粉化	少ない	激しい
バッグフィルター 付着	少ない	多い

5

表 7

	実施例 1 9	比較例 1 3
核粒子	C	W
流動性	良好	良好
粒子の粉化	少ない	激しい
バッグフィルター 付着	少ない	多い

表 8

	実施例 2 0	比較例 1 4
核粒子	M	P (38 μ m pass)
流動性	良好	比較的良好
粒子の粉化	少ない	激しい
バッグフィルター 付着	少ない	多い

表 9

	実施例 2 1	比較例 1 5	比較例 1 6
核粒子	A	S	V
粗大粒子の定義	177 μ m on	177 μ m on	177 μ m on
粗大粒子の発生率 (%)	1.1	9.4	18.6

表 1 0

	実施例 2 2	比較例 1 7
核粒子	B	T
粗大粒子の定義	212 μ m on	212 μ m on
粗大粒子の発生率 (%)	1.0	7.8

5

表 1 1

	実施例 2 3	比較例 1 8
核粒子	A	S
粗大粒子の定義	212 μ m on	212 μ m on
粗大粒子の発生率 (%)	8.4	21.0

表 1 2

	実施例 2 4	比較例 1 9
核粒子	B	T
粗大粒子の定義	250 μ m on	250 μ m on
粗大粒子の発生率 (%)	5.3	16.3

表 1 3

	実施例 2 5	比較例 2 0
核粒子	G (212 μ m on)	T
粗大粒子の定義	350 μ m on	350 μ m on
粗大粒子の発生率 (%)	3.0	10.3

表 1 4

	実施例 2 6	比較例 2 1
核粒子	M	P (38 μ m pass)
粗大粒子の定義	38 μ m on	38 μ m on
粗大粒子の発生率 (%)	13.0	32.2

5

表 1 5

	実施例 2 7	比較例 2 0
顆粒調製	実施例 2 1	比較例 1 6
粗大粒子の定義	212 μ m on	212 μ m on
粗大粒子の発生率 (%)	3.5	21.6
官能試験	苦味なし	苦味あり

産業上の利用可能性

本発明のセルロース系製剤用粒子は、適度なタッピング見掛け密度を有し、適度な形状係数を有し、真球度が高く、適度な吸水性を有し、適度な粒子強度を有

10 するため、製剤用粒子、特に薬物を積層させる核粒子として極めて好適である。

請求の範囲

1. 平均重合度が60～350である結晶セルロースを10%以上含有し、タッピング見掛け密度が0.60～0.95 g/mL、真球度が0.7以上、形状
- 5 係数が1.10～1.50、及び平均粒径が10～400 μm であるセルロース系製剤用粒子。
2. 比表面積が0.15～0.60 m^2/g である請求項1記載の製剤用粒子。
3. 水蒸気吸着量が1.50%以上である請求項1又は2記載の製剤用粒子。
4. 荷重ピーク値が130～630 mNである請求項1～3のいずれか一項記
- 10 載の製剤用粒子。
5. 平均粒径が40～400 μm である請求項1～4のいずれか一項記載の製剤用粒子。
6. 形状係数が1.15～1.50である請求項1～5のいずれか一項記載の製剤用粒子。
- 15 7. タッピング見掛け密度が0.60～0.90 g/mLである請求項1～6のいずれか一項記載の製剤用粒子。
8. タッピング見掛け密度が0.60～0.85 g/mLである請求項1～7のいずれか一項記載の製剤用粒子。
9. セルロース質材料を平均重合度が60～350になるまで加水分解し、次
- 20 いで平均粒子径が15 μm 以下になるまで機械的に磨砕し、得られた結晶セルロースを含む分散液を調製し、該分散液を液滴の形態にした後、乾燥する工程を含む請求項1～8のいずれか一項記載のセルロース系製剤用粒子の製造方法。
10. 結晶セルロースを含む固形分1%以上の分散液を回転数500～30000 r. p. m. の回転盤で液滴の形態にした後、乾燥する請求項9記載の方法。
- 25 11. 請求項1～8のいずれか一項記載の製剤用粒子を核として含み、その表面又は内部に薬物を含有する球形顆粒。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09691

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K47/38, 9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K47/38, 9/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 Jitsuyo Shinan Koho 1926-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPAT (QUESTEL)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 452862 A2 (Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha), 23 October, 1991 (23.10.91),	1-8, 11
Y	Full text & JP 7-173050 A	9, 10
Y	JP 3-111426 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 13 May, 1991 (13.05.91), Full text (Family: none)	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 29 November, 2001 (29.11.01)

Date of mailing of the international search report
 11 December, 2001 (11.12.01)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/09691

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ A61K47/38, 9/16

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ A61K47/38, 9/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992
日本国公開実用新案公報 1971-1992
日本国登録実用新案公報 1994-1996
日本国実用新案登録公報 1996-2001

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
EPAT (QUESTEL)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 452862 A2 (Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha)	1-8, 11
Y	23. 10月. 1991 (23. 10. 91) 全文 & JP 7-173050 A	9, 10
Y	JP 3-111426 A (旭化成工業株式会社) 13. 5月. 1991 (13. 05. 91) 全文 (ファミリーなし)	1-11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 11. 01

国際調査報告の発送日

11.12.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6247